UNIVERSITE DE PARIS V RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

---

nnée 1973

N° 28

THESE pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplome d'état)

par

HAY FRANCOIS

né le 22 Février 1947 à Saint Claude (Jura)

Présentée et soutenue publiquement le

SYNDROME DE LYELL

Aspects généraux et caractéristiques oculaires

A propos d'une observation

Président : M. CACHIN, Professeur

UNIVERSITE DE PARIS V RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année I973 N°

T H E S E pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplome d'état)

par

H A Y F R A N C O I S

né le 22 Février I947 à Saint Claude (Jura)

Présentée et soutenue publiquement le

S Y N D R O M E D E L Y E L L

Aspects généraux et caractéristiques oculaires

A propos d'une observation

Président : M. C A C H I N , Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549224_0024

A mes parents

A ma famille

A ma fiancée

A mes amis

en témoignage de ma
profonde reconnaissance
et de mon affection

A Monsieur le Professeur M. CACHIN

qui nous a fait le trés grand honneur de présider cette Thése,

qu'il trouve ici le témoignage de notre profond respect, de notre admiration et de nos remerciements

A Monsieur le Docteur R. CAMILLERI

qui nous a suggéré le sujet de cette Thése et qui a rendu possible la réalisation de ce travail,

qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion d'observer dans le service du docteur CAMILLERI du Centre Hospitalier Régional de La Rochelle le cas d'un jeune homme de 24 ans, qui, au décours d'arthralgie traitée par un dérivé de la Phénylbutazone, a présenté une éruption bulleuse gravissime.

Le vif intérêt suscité par ce syndrome de LYELL, dont la première description remonte à 1956, nous a décidé d'en faire l'objet de notre thése inaugurale.

HISTORIQUE

Alan LYELL, en 1956 décrit sous le nom de "Toxic epidermal necrolysis" une dermatose bulleuse avec décollement dermo-épidermique généralisé donnant au malade l'aspect d'un ébouillanté. S'appuyant sur 4 cas, il individualisa un syndrome où succédant à une toxémie initiale, la nécrolyse se manifeste par un décollement extensif qui peut atteindre jusqu'à 80% de la surface corporelle. Ce sont les caractéristiques histologiques; nécrose épidermique intense avec intégrité du derme sous-jacent, et la suspicion du rôle toxique de médicaments qui font l'originalité de la description de LYELL.

Il semble, en fait, que cette affection ait été décrite auparavant par de nombreux auteurs, tant pédiatres que dermatologues.

DEBRE, LAMY et LAMOTTE en 1963 revendiquent la première individualisation de ce syndrome, rappelant leurs descriptions de 1939 et de 1942, chez trois enfants, d'une maladie à laquelle ils avaient donné le nom d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et pigmentation.

Et nous pouvons nous demander si déjà en 1921, le "Pemphigus subaigu extensif" de BROCQ n'en était pas la première description.

En 1959, SOLTERMANN reconsidérait le problème à l'occasion d'une nouvelle observation de ce syndrome, et il a eu le mérite d'avoir regroupé les cas déjà publiés sous d'autres dénominations.

GUSSMANN rapporta en avril 1939 un cas de "Toxiderma bullosum" à évolution mortelle.

DEGOS et GARNIER publièrent en 1953 un cas sous le nom

de "Leucose lymphomonocytaire suraigue" qu'ils proposèrent alors d'appeler "Epidermolyse nécrosante suraigue".

JADASSOHN et PAILLARD en I953 perdaient au 9ième jour d'évolution un malade qui avait présenté une toxidermie bulleuse imputable à la mésantoïne.

Depuis, le nombre des observations se multiplia, permettant à GARNIER d'étudier 30 cas (I962) et à LYELL d'en colliger I28 (I967).

Le syndrome de LYELL s'observe trés souvent chez les enfants et les pédiatres rapportent de nombreux cas (CATTO, FRAIN-BELL, BEYER et DEBRE).

L'atteinte oculo-palpébrale, décrite par LYELL dès I956, suscita un grand intérêt par sa fréquence; elle représente l'atteinte muqueuse la plus souvent rencontrée, dont les trés graves séquelles peuvent conduire à la cécité.

BJORNBERG en I964 devait fixer les différentes lésions oculaires qu'il avait observées et insistait sur les nombreuses synéchies conjonctivales séquellaires.

En I963, ANDERES analyse les lésions cornéennes et OPPEL, la même année, les différentes atteintes des glandes lacrymales.

Ces dernières années, PAUFIQUE, CALMETTES, BAZEX et SARAUX devaient insister sur les difficultés posées dans le traitement des lésions cornéennes, et sur le mauvais pronostic des kératoplasties.

OBSERVATION PERSONNELLE

Monsieur F. Omar, né le IO Mars I948 est admis au Centre Hospitalier Régional de La Rochelle, dans le service du docteur CAMILLERI, le 8 Avril I97I, pour une angine avec dysphagie intense.

Ce malade avait déjà été hospitalisé dans le service le I2 Janvier I97I pour un syndrome douloureux polyarticulaire. Les différents éxamens, tant radiologiques que biologiques pratiqués à ce moment s'étaient avérés être négatifs. Il se plaignait par ailleurs d'une pollakiurie et l'examen bactériologique des urines avait mis en évidence une flore abondante et variée avec prédominance d'Eschérichia Coli, d'Aerobacter et de Staphylocoque pathogéne.

Le 22 Mars I97I : c'est à l'occasion d'un accident du travail (plaie au niveau de la main gauche) qu'il va consulter son médecin traitant, qui, pour le soulager de ses douleurs articulaires persistantes, lui prescrit de la Pyrazinobutazone, nouvelle molécule définie sur le plan physico-chimique comme un complexe équimoléculaire de Phénylbutazone et de Piperazine, de l'Ergadyl et des vitamines B1, B2, B6 et C.

Le 6 Avril I97I : apparait :

- une injection conjonctivale des yeux avec oedéme palpébral et un écoulement d'abord séreux, puis rapidement purulent.
- une stomatite avec dysphagie intense.

Le 8 Avril I97I : à son entrée dans le service; l'atteinte de l'état général est extrémement sévère avec une pyréxie à 39°8, adynamie, prostration et oligurie à 500 millilitres par 24 heures.

I A l'examen on constate :

a) une conjonctivite purulente bilatérale.

b) au niveau de la cavité buccale un énanthème disséminé, s'étendant sur le palais, le voile, la langue, la face interne des joues et le pharynx, avec des lésions érosives hémorragiques, recouvertes de place en place d'un enduit blanchâtre ou pultacé. Le tout évoquant l'ingestion d'un produit caustique. Un prélèvement de gorge met en évidence la présence d'Eschérichia Coli Intermédium et de Streptocoque alpha hémolytique, n'isole pas de bacille diphtérique. Ces lésions entrainent une dysphagie totale qui interdit toute alimentation. Parfois surviennent des crises de toux trés douloureuses.

c) le pourtour narinaire, l'oreille externe et la marge de l'anus sont le siège d'érosions suintantes.

d) des adénopathies sous-maxillaires et une splénomégalie.

II Les éxamens biologiques attestent d'un processus infectieux sévère :

a) hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile (globules blancs : II.200, neutrophile : 92%, lymphocyte : 5%)

b) la vitesse de cédimentation est de 30 mn. à la première heure, de 70 mm. à la deuxième heure.

c) urée sanguine : 0,42 g/l , glycémie : I g/l

d) l'ionogramme est sensiblement normal si ce n'est une kaliémie à 3,7 mEq/l

e) protidogramme : albumine : 42 g/l
globulines : 2I g/l
(alpha I : 3 g/l, alpha 2 : 4 g/l, béta : 5 g/l, gamma: 9g/l)

f) lipides totaux : 3,70 g/l, cholestérol : 0,78 g/l
(cholestérol libre : 0,50 g/l, estérifié : 0,28 g/l)

g) le taux de prothrombine est de 85%

h) les tests hépatiques sont perturbés :
Mac Lagan : 35° Vernes, Hanger : ++, Ducci : ++++

i) les hémocultures pratiquées lorsque la température

dépassait 38°5 sont négatives.

Le 9 Avril 1971 : le lendemain de l'hospitalisation; il apparait une éruption cutanée débutant de manière bilatérale par les mains et, s'étendant en quelques heures à tout le corps, y compris la face. Il s'agit de petits éléments maculeux rouge violacé, de la taille d'une lentille, qui, évoluant excentriquement, ont conflué en formant des nappes infiltrées, purpuriques sur lesquelles s'amorce un décollement bulleux. Cet érythéme morbilliforme, persistant à la vitropression, épargne de place en place quelques ilôts de peau saine. Le visage est discrètement oedématié. Cette éruption donne au malade une sensation de cuisson intense.

Rapidement, en deux jours, sur ce fond érythémato-violacé se forment de multiples bulles de 3 à 10 cm de diamètre; disséminées sur tout le corps, elles tendent a confluer et s'étendent, spontanément ou au moindre contact, par leur périphérie.

Ces éléments bulleux, flacides, aplatis, se rompent facilement pour laisser sourdre un liquide clair, jaune citrin, bactériologiquement stérile à l'examen direct et aprés culture aérobie et anaérobie. Le signe de Nikolsky est positif. Ces bulles sont en moyenne plus étendues au niveau du thorax et des bras. Aux mains l'épidermolyse est trés importante, décollant la peau en "doigt de gant". Sur le thorax, l'épiderme se détache en vastes lambeaux mettant à nu le derme rouge et suintant, et réalisant ainsi l'aspect classique de l'ébouillanté. Cette desépidermisation n'épargne pas le cuir chevelu.

A ces lésions cutanées s'associe une atteinte muqueuse : a) un examen ophtalmologique ne retrouve ni d'infiltration cornéenne, ni d'opacité mais cependant confirme la conjonctivite avec ébauche de cercle périkératique. Les paupières sont oedématiées et réduisent d'autant la fente palpébrale. L'instillation locale de méthyl-cellulose à 0,5%, de polyfra

et d'atropine à I% apporta une amélioration rapide des lésions. Les fonds d'yeux étaient normaux.

b) les lésions bucco-pharyngées s'aggravent : les muqueuses sont tuméfiées et sanguinolentes, la muqueuse du voile du palais est décollée par des bulles. La langue est rotie et dépapillée. On note une sialorrhée hémorragique importante, alors que s'est constituée une chéilite avec de nombreuses croutes fuligineuses. La phonation et la déglutition sont trés douloureuses.

c) il existe par ailleurs une balanite sans urétrite. L'examen cyto-bactériologique des urines étant négatif.

d) l'atteinte des phanères est sévère avec chute partielle des cheveux, des cils et des ongles à la main et au pied.

Malgré l'importance des lésions, l'état général reste satisfaisant, la tension artérielle est à I0/7, le pouls à I00, régulier. La température oscille entre 38° et 39°, la diurèse est de 750 ml/24h.

Les examens biologiques objectivent une majoration du processus infectieux : globules blancs : I6.200 avec 75% de neutrophiles et I6% de lymphocytes.
urée sanguine : 0,76 g/l, glycémie : I,I5 g/l, l'ionogramme est normal.

Le docteur CAMILLERI évoque alors la possibilité d'une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et fait pratiquer un test de SHELLEY le 26 Avril (soit 20 jours aprés le début de la maladie) pour les différents produits absorbés. Il confirmera le rôle joué par ces drogues dans la survenue de l'épidermolyse :

Phényl-butazone : ++
Vitamine BI, B6 : -
Vitamine BI2 : +

Le malade est mis sous hémisuccinate d'hydrocortisone à une dose quotidienne de 200 mg, atteinte progressivement dés le 7iéme jour du traitement. Par ailleurs, on lui administre une couverture antibiotique associant de la pénicilline (I0 M. puis 20 M.), de la céporine (2g) et de la

streptomycine pantothénique (2g).

On amorce une diurèse osmotique par perfusion de mannitol, et, dés le 4iéme jour du traitement, la diurèse est de I,5l.

Par analogie avec le traitement des brûlures, et comme adjuvant des processus de cicatrisation, nous avons fait passer dans la perfusion 2 ampoules par jour de Panthenol. Ce produit, commercialisé sous le nom de Bépanthène par le laboratoire Roche, semble avoir favorisé une régénération rapide de l'épiderme et, pour cette raison il a été prescrit jusqu'à la guérison complète.

Les soins locaux sont pratiqués avec le maximum d'aseptie: lavage des lésions cutanées au sérum physiologique, application de biogaze aux points de pression (sacrum, talons, épaules), draps stériles.Les muqueuses sont soignees par des applications d'antibiotiques locaux.

L'évolution est rapidement favorable, la température oscille entre 38° et 39° puis, elle se normalise au bout de 8 jours. Nous diminuons alors les doses d'antibiotique mais devant un clocher thermique à 38,5°, nous sommes contraints de revenir aux doses initiales.

A partir du 17 Avril; l'état général est satisfaisant, les endroits où l'épiderme avait disparu se reépidermisent : le malade fait "peau neuve". La reépithélisation débute à la face puis gagne le thorax et les membres. Ailleurs, les bulles se dessèchent, s'affaissent spontanement et desquament. Les lésions oculaires s'amendent sans séquelles, la sialorrhée sanguinolente se tarit, les croutes fuligineuses tombent. Au niveau de la cavité buccale, il persiste des érosions à l'emporte pièce de la taille d'une lentille et une glossodynie secondaire à la dépapillation linguale, qui autorisent néanmoins une alimentation liquide.

Le 25 Avril : la reépidermisation est presque compléte et sans séquelles : ni rétraction tendineuse, ni brides cutanées. Cependant on observe des points de surinfection à pyocyanique au niveau du scrotum et des ongles.

Il apparait, en outre, une infection urinaire à pyocyanique, à enterobacter liquefaciens et à protéus rettgerii qui explique la persistance d'une hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile (I5.600, 87%) et une vitesse de sédimentation à 52 mm la Iière heure et à 90 mm la 2ième.

Les examens biologiques sont légèrement perturbés :
urée sanguine : 0,33 g/l, glycémie : I,05 g/l
Na : I40 mEq/l, K : 3,3 mEq/l, chlore : 93 mEq/l
lipides : 5,90 g/l, cholestérol : I,44 g/l

Les tests hépatiques sont à nouveau normaux :
Mac Lagan : 9° Vernes, Hanger et Ducci négatifs.

Le protidogramme montre une hypoalbuminémie et une hypergammaglobulinémie : albumine : I7 g/l, globulines : 35 g/l (alpha I : 4 g/l, alpha 2 : 7 g/l, beta : 8 g/l, gamma : I6g/l)

Le 30 Avril, ces différents examens se sont normalisés. Le malade a cependant perdu IO Kg depuis le premier jour de son hospitalisation.

Le malade sort le 27 Mai du service ayant régénéré totalement son épiderme, apyrétique et sans traitement.

Le I9 Juillet I97I; il est à nouveau hospitalisé pour le bilan des séquelles au niveau de la langue.

Ce malade, que le docteur CAMILLERI suit régulièrement, est en parfaite santé et n'a présenté aucune récidive.

E T U D E C L I N I Q U E

REPARTITION SELON LE SEXE, L'AGE

Le syndrome de LYELL se rencontre dans les deux sexes, avec une petite prédominance pour le sexe féminin.
ROBAUT sur 98 cas dénombre 52 femmes et 43 hommes.
LYELL sur I28 cas dénombre 77 femmes et 5I hommes.
CAMPOS sur I72 cas dénombre 96 femmes et 76 hommes.
Ce qui, pour 398 cas atteste d'une proportion de 56% cas féminins pour 44% cas masculins.

La répartition selon les tranches d'âge montre une prédominance dans les âges extrêmes de la vie.
Cependant, il est juste de remarquer que cette fréquence correspond aux tranches d'âge à forte consommation médicamenteuse.
L'analyse statistique des malades colligés par GARNIER, ROBAUT et DANIOU permet de dresser le tableau suivant :

moins de IO ans	97
de IO à 20 ans	39
de 20 à 40 ans	67
de 40 à 60 ans	53
plus de 60 ans	34

ANTECEDENTS

Dans quelques observations nous avons pu retrouver des antécédents médicaux ou chirurgicaux, ce qui a fait dire à GARNIER que ces patients se trouvent dans un état de moindre résistance, voire de prédisposition.

Il est particulièrement intéressant de retrouver la notion d'épisode similaire dans les antécédents des malades. Ceci représente cependant une fréquence trés faible.

Une malade de LYELL présenta à 9 ans d'intervalle deux épisodes d'épidermolyse bulleuse, celle de SAINT-ANDRE en présenta trois à 4 mois d'intervalle.

DEGOS et GARNIER soignèrent une malade qui avait présenté 2 ans auparavant une poussée analogue.

UMDENSTOCK et Coll. furent amenés à soigner un enfant de 5 ans qui avait présenté à plusieurs reprises des formes larvées d'épidermolyse.

ROOK rapporte chez sa malade trois poussées analogues.

BOCCARA dans son étude portant sur cinq cas, relève 2 malades ayant présenté de tels antécédents.

WORINGER en I962 soigna un malade qui présenta deux fois un syndrome de LYELL dans les suites opératoires de deux interventions stomatologiques (cancer de la langue et exérèse d'une dent incluse).

Il s'agit parfois d'antécédents dermatologiques variés; DEBRE, LAMY et LAMOTTE signalent une malade qui présentait de fréquentes poussées d'urticaire.

La malade de LAPINE avait un long passé eczémateux. Le rufol avait provoqué l'apparition d'un urticaire bulleux trois ans avant le syndrome de LYELL chez la malade de

DE BEER-ADLOF.

Le malade de SIMERAY avait présenté un eczéma généralisé à la suite d'une injection de penicilline. I9 ans plus tard, il se développe un syndrome de LYELL à la suite d'une nouvelle prescription de penicilline.

Il s'agit le plus souvent d'antécédents divers créant un affaiblissement général :
rougeole (FRAIN-BELL et KOBLENZER)
typhoïde et scarlatine (GRIVEAUD et ACHARD)
affection des voies aériennes supérieures (DUGOIS, MALEVILLE, SIMERAY et FLATTOT).
la malade de BAZEX était diabétique et celle de THOREL avait subi une myomectomie.
un malade de LYELL était atteint d'insuffisance aortique.
la malade de ROBAUT avait fait une fausse couche I5 jours avant le début du syndrome de LYELL et celle d'AMBLARD et Coll. avait subi un stripping de la saphéne interne deux jours auparavant.

Dans notre observation, le malade avait présenté I5 jours plus tôt une plaie de la main gauche et une crise arthralgique.

Dans la majorité des cas, nous relevons dans les I5 jours qui précédent l'apparition de l'épidermolyse une prise de médicament, ce qui nous incite à établir une relation de cause à effet. D'autant que les drogues incriminées appartiennent à un nombre limité de familles : sulfamides, antibiotiques ou anti-inflammatoires.

PRODROMES

L'épidermolyse débute généralement de manière brutale, sans signes annonciateurs.

Cependant, elle est parfois précédée par des symptomes trés variés. Il semble que leur fréquence soit plus élevée chez les enfants où l'on retrouve quelques fois des douleurs cutanées diffuses avec sensation de cuisson prurigineuse (LANG, WALKER, LYELL et MARTIN).

Il est en fait souvent difficile de faire la part de ce qui revient au prodrome et de ce qui correspond déjà à la période invasive de l'affection.

Divers prodromes ont été signalés :
vomissements (LYELL, ROOK)
douleurs lombaires (LYELL, ROOK, LANG)
diarrhée (ROOK, SOLTERMANN, MONTASTIER)
douleurs cutanées diffuses (LYELL, LANG, MARTIN BEARE)
douleurs oculaires (LANG)
céphalées sévères (LYELL, DEBRE, SIMERAY)
affections des voies aériennes supérieures (SOLTERMANN, BUREAU, THOREL, WORINGER, FRAIN-BELL, BARRIERE)

Notre malade avait présenté des douleurs articulaires.

L'ERUPTION

Aprés un temps de latence extrêmement variable, pouvant aller de quelques heures à une dizaine de jours, apparait l'éruption.

I) STADE ERYTHEMATEUX

L'EXANTHEME : Les aspects que peut revêtir cette éruption sont trés variés.

a) L'analyse statistique des différentes observations publiées ces dernières années atteste que, dans la majorité des cas, il s'agit d'une éruption morbilliforme, de teinte foncée (rouge foncé), pseudo-purpurique, parfois même brunâtre (GARNIER, LYELL, DEGOS, MAUPETIT). L'étude histologique de ces lésions montre une surcharge mélanique des cellules basales du derme, qui explique cette coloration sombre.

Initialement, l'éruption est composée de macules ou de papules de petite taille (5 à IO mm de diamètre) qui rapidement, en quelques heures, croissent tant en nombre qu'en surface. Dans un premier temps, elles sont localisées à des endroits précis de la surface corporelle : face, tronc, cou (MARTIN BEARE), extrémités des membres, nuque. Dans quelques cas, l'éruption est d'emblée généralisée. Une infiltration oedémateuse importante accompagne parfois l'érythéme et constitue un aspect érythémato-papuleux au niveau de la face (DEBRE). En quelques heures, elles atteignent leur extension maximale. Dans les formes a minima,

elles restent limitées à une partie du corps (tronc, fesses, un membre). Dans les formes sévères, l'extension est complète; les macules confluent pour former des placards polycycliques qui ne ménagent que des zones trés limitées de peau saine (KORTING, LANG, LYELL). Il est cependant exceptionnel que le cuir chevelu soit atteint.

A ce dernier stade, les lesions sont souvent prurigineuses et leur toucher est trés douloureux. Le malade ressent une tension pénible et cuisante de la peau (MALEVILLE, LYELL).

b) Dans d'autres cas, l'éruption est d'emblée scarlatiniforme (JADASSOHN et PAILLARD, MICHON et LARCAR, ROOK, DEBRE), constituée de placards érythémateux, infiltrés et douloureux, aux contours polycycliques et irréguliers. Leur taille peut atteindre I5 centimètres de diamètre. L'évolution est superposable à celle de l'éruption maculaire : généralisation rapide des lésions ou éruption localisée à une partie du corps.

c) Enfin:

DUGOIS et Coll. ont décrit un cas d'érythéme purpurique.
ARRIGHI soigna une malade qui présentait des pustules herpétiformes.
L'érythéme présente parfois une extension rapide en tache d'huile.

L'ENANTHEME : L'atteinte des muqueuses, sans être constante, est trés fréquente et rappelle, par sa topographie pluri-orificielle, le syndrome de STEVENS-JOHNSON. Elle survient, en général, dés le début de l'affection. Les muqueuses sont le siège d'érosions et d'une réaction inflammatoire trés intense, associant un oedème à des suintements séro-hémorragiques.

a) L'atteinte oculaire est la plus importante par sa fréquence, et surtout par la gravité de ses séquelles. Elle fera, de ce fait, l'objet d'une étude plus approfondie

dans le cours de notre thèse.

b) Au niveau de la muqueuse bucco-pharyngée, on note de nombreuses érosions disséminées, touchant aussi bien les lèvres, l'amygdale que la langue et la face interne des joues (MALEVILLE et Coll.). Elles sont souvent suintantes, hémorragiques ou recouvertes d'un enduit pultacé. Il s'y associe des phlyctènes qui vont se rompre rapidement.

On observe parfois une glosso-stomatite (LAUGIER) et l'examen endoscopique permet de confirmer l'oedème laryngé (DEBRE). Ces lésions sont trés douloureuses et empêchent la plupart du temps toute tentative d'alimentation (BAZEX, notre malade).

c) Nous retrouvons, avec une intensité plus ou moins grande, des lésions analogues au niveau des muqueuses génitales associées à une leucorrhée et à un écoulement uréthral.

II) STADE DE DERMATOSE BULLEUSE

En deux à trois jours, parfois même en quelques heures, apparait sur ce fond érythémateux la lésion essentielle qui fait la grande originalité de la maladie : la bulle. Bien que ce soit exceptionnel, CATTO a signalé son apparition d'emblée.

Les bulles surviennent quelles qu'aient été les lésions érythémateuses préalables, et traduisent le clivage dermo-épidermique.

Elles sont plates, flacides, d'une taille voisine de 5 cm de diamètre et contiennent un liquide citrin peu abondant. LYELL insistait sur le fait que la formation des bulles n'était qu'un phénomène secondaire au décollement épidermique, qui représente la la lésion primitive essentielle.

Elles s'étendent facilement par leur périphérie au moindre contact, et une pression aussi faible que celle

exercée par le poids des draps parvient à créer ce décollement. Leur toit est frippé, et réalise l'aspect décrit par KORTING de "peau chiffonée, froissée, ridée qui apparait plaquée contre le corps comme un linge mouillé".

Le signe de Nikolsky est alors positif, avec un maximum à la périphérie des bulles.

Dans l'observation rapportée par MARTIN BEARE, il précédait l'apparition des phlyctènes.

Il est nécessaire de préciser qu'il ne s'agit pas du signe de Nikolsky tel qu'il a été décrit dans le Pemphigus pour traduire l'acantholyse intra-épidermique.

Les bulles s'aggrandissent de proche en proche, et confluent l'une dans l'autre. L'éclatement des bulles se produit alors facilement au moindre traumatisme, et se détachent de vastes lambeaux épidermiques. Au niveau des extrémités, plusieurs auteurs signalent la formation de lambeaux en "doigts de gants ou en semelle".

Ainsi se trouve exposé la couche profonde du revêtement cutané, qui apparait sous l'aspect d'un tissu rouge sombre, suintant, parsemé de points hémorragiques.

La douleur est trés vive, et le sujet ressent une brulure atroce.

Ainsi, lorsque l'extension est importante, le malade évoque un grand brulé, un écorché vif ou même l'image classique de l'ébouillanté. La surface corporelle atteinte dépasse en général 50% et parfois même 80% (LYELL, DE BEER). A ce degré d'évolution de la maladie, l'atteinte des phanères est la règle : on assiste souvent à la chute des ongles comme nous l'avons vu pour notre malade.

LES SYMPTOMES GENERAUX

L'atteinte de l'état général est habituellement préoccupante. Cependant LYELL, ROOK et LANG ont publiés de nombreuses observations où le malade demeure conscient et apyrétique.

Le plus souvent, le malade est prostré, adynamique, souffrant beaucoup, et dans les cas où l'évolution est fatale, s'installe rapidement un état comateux.

La température oscille entre 38°5 et 40°, et se normalise seulement quand les lésions cutanées régrèssent.

La dysphagie interdit toute alimentation par voie orale, et ainsi aggrave le déséquilibre hydro-électrolytique.

La surinfection représente à ce stade un grand danger qui a pu conduire à la mort les malades de LYELL, d'HURIER et de WORINGER. Les portes d'entrée sont considérablement augmentées de toute la surface desépidermisée, et malgré un traitement local antiseptique et général antibiotique, nous observons une infection fréquente de la cavité buccale, des conjonctives ou des glandes salivaires.

EVOLUTION

Le pronostic vital est fonction, d'une part de l'importance de l'atteinte cutanéo-muqueuse, d'autre part de l'intensité des signes généraux et des lésions viscérales. L'évolution est habituellement grave, et fatale dans un peu plus du tiers des cas (II4 décès sur les 277 observations colligées par DANIOU). Le pourcentage de mortalité est beaucoup plus élevé chez l'adulte et le nouveau né que chez l'enfant.

I) Dans les formes suraigues, l'évolution est constamment mortelle en 2 à 3 jours dans un tableau d'adynamie et de coma fébrile (DEGOS). Tous les traitements sont alors sans effets. L'atteinte cutanée est trés étendue, environ 80 à 90% des téguments et parfois une surinfection microbienne précipite l'évolution.

Les causes de la mort ne semblent pas être bien éclaircies et d'aprés GARNIER, les complications viscérales sont rares. Dans son étude récente, SUDRE a été frappé par 2 faits : "l'insuffisance rénale aigue fréquemment observée chez les malades décédés et la notion assez fréquente de diabète".

2) Dans les formes aigues, la mort peut survenir entre le 4ième et le 20ième jour dans un tableau identique : aggravation progressive avec prostration puis coma. C'est dans cette forme évolutive que les lésions viscérales associées prennent toute leur importance.

Les complications viscérales sont exceptionnelles et les études anatomo-pathologiques pratiquées font état de lésions congestives.

- l'azotémie est fréquemment élevée au cours du syndrome de LYELL, témoignant de l'hypercatabolisme protidique. Cependant dans plusieurs observations nous avons noté une hyperazotémie importante allant de pair avec une évolution mortelle.
  La malade de SUDRE est décédée dans un tableau de grande insuffisance rénale avec azotémie à 5,30 g/l, acidose métabolique décompensée et hyperkaliémie à 9,6mEq/l. Il s'agit le plus souvent d'une glomérulo-néphrite (LYELL, BEYER).

- l'atteinte hépatique est signalée par BAZEX, BOCCARA et HEE. L'examen clinique met alors en évidence une hépatomégalie accompagnée parfois d'une splénomégalie. La ponction biopsie révèle une stéatose péri-lobulaire associée à une nécrose centro-lobulaire.

- il s'agit parfois de manifestations pulmonaires congestives ou broncho-pneumoniques (BERNHEIM, PUISSANT).

- d'autres auteurs font état :
  de nécrose hémorragique des glandes surrénales (BEYER)
  de défaillance cardiaque
  de perforation d'ulcus liée à la thérapeutique

3) Lorsque la maladie évolue favorablement, les lésions cutanées régressent au bout de quelques jours (2 à 10 jours), parfois aprés plusieurs poussées successives vésiculo-bulleuses (LAINE). La cicatrice s'installe; elle dure 2 à 3 semaines et 25 à 30 jours aprés le début, seule persiste une pigmentation résiduelle brunâtre siégeant à l'emplacement des anciennes zones érythémateuses et bulleuses (CALAS, SIMERAY). Elle disparaitra plus ou moins complétement en quelques mois. Cependant cette évolution, quoique favorable,

est souvent émaillée de complications diverses (infections, troubles métaboliques) et le malade doit être surveillé de manière régulière pendant toute la convalescence.

4) Les formes récidivantes du syndrome de LYELL sont rares. Toutefois, plusieurs auteurs ont signalé leur existence :
MONTAGNANI et ARGENZIANO résument dans un tableau l'ensemble des cas avec rechute rapportés dans la littérature. L'intervalle de temps entre ces récidives est variable, allant de quelques mois à plusieurs années.

- une malade de LYELL a présenté à 5 reprises des poussées de bulles, une autre 2 éruptions séparées par un intervalle de 9 ans.

- WORINGER cite 3 récidives séparées de 5 et 9 ans chez une malade de 65 ans.

- GILL note chez sa malade 3 éruptions séparées de 2 ans, puis de quelques mois.

- le malade de ROOK a eu 3 poussées successives de dermatose bulleuse.

- volontairement, PETERKIN déclencha une rechute chez son malade en lui redonnant, sous surveillance médicale, le produit incriminé ("Alka Seltzer").

ETUDE OPHTALMOLOGIQUE

Affection cutanéo-muqueuse, le syndrome de LYELL n'épargne pas la sphére oculo-palpébrale. Les lésions rencontrées évoluent avec la maladie selon les modalités que nous avons dégagées dans le chapitre sur l'atteinte tégumentaire.

C'est ainsi que se succédent les différents stades; prodromique, érythémateux, bulleux et séquellaire.

Tous les épithélium sont frappés : paupière, conjonctive et cornée.

Nous évoquerons enfin les différents problémes thérapeutiques que pose cette maladie à l'ophtalmologiste.

I) Prodromes : Nous avons vu que l'atteinte oculaire était la plus fréquente en même temps que la plus précoce. Elle manque de spécificité et elle se traduit le plus souvent par une gène, une sensation de picotement, de brûlure ou de corps étranger. Il s'y associe un petit oedème palpébral et un catarrhe lacrymal. Cette symptomatologie apparait, en général, avant toute manifestation cutanée du syndrome.

2) Stade érythémateux : L'exanthème est alors réalisé, et la participation palpébrale entre dans le cadre de la maladie (SARAUX) :

- cedéme, dont l'importance empêche parfois l'examen correct des conjonctives
- érythéme, pouvant revètir les différents caractères déjà étudiés : maculaire, en placard. Il est souvent prurigineux et trés douloureux.

Les signes conjonctivaux sont habituels et concernent autant la conjonctive bulbaire que palpébrale. La conjonctive est hyperhémiée, infiltrée, avec injection périkératique du limbe, réalisant souvent un chémosis (GAGLIARDI). Il existe parfois des hémorragies sous-conjonctivales.

A ce stade, la cornée est oedématiée et les malades se plaignent d'une photophobie intense ainsi que d'un blépharospasme.

3) Stade bulleux : Il représente la phase spectaculaire de la maladie, et nous retrouvons au niveau oculaire les éléments qui confèrent l'originalité du syndrome de LYELL.

Les paupiéres sont recouvertes de bulles qui rapidement se déchirent. Le signe de Nikolsky est positif. Le bord libre des paupiéres est parfois touché (chute des cils, nécrose des glandes de Meibonius), et DECROIX a observé un accollement palpébral réalisant une blépharoraphie spontanée.

La poussée bulleuse n'épargne pas l'oeil. Au niveau des conjonctives, les phlyctènes s'ulcèrent rapidement, et CHAPUIS a pu décrire une conjonctivite à fausse membrane. La conjonctive qui a desquamé laisse suinter un liquide séro-hémorragique, et le risque de surinfection est trés important. Dés ce stade, certains auteurs ont pu observer un accollement conjonctival.

L'épithélium cornéen prend un aspect "pelucheux" puis desquame partiellement ou en totalité. Parfois, les lésions cornéennes évoluent vers la formation d'ulcéres, qui rappellent ceux de la kératite virale (CALMETTES). Ils constituent un élément aggravant par leur tendance à s'agrandir, par l'infection du segment antérieur qu'ils entrainent et surtout par le risque de perforation cornéenne. BAZEX évoque une cause virale, car il a observé, lors d'érosions cornéennes, une hypoesthésie qui dure aussi longtemps que l'ulcération.

4) Les séquelles :

- palpébrales : La réépidermisation se fait en général sans probléme. Cependant, on a pu observer une dyschromie, une fibrose rétractile. Un entropion trichiasis représente une complication fréquente en rapport avec une "déformation en barque" du tarse. Un colobome palpébral peut se voir aprés une nécrose du bord libre des paupiéres et les cils néoformés seront blancs, trés fins. Leur implantation irrégulière pourra réaliser un trichiasis.
- conjonctivales : Il s'agit le plus souvent de symblépharons:qui, totaux, frappent les deux paupiéres et les soudent au globe oculaire, réalisant ainsi un ankylosymblépharon (BONNET).

  qui, partiels, sont associés à des kystes séreux inclus.

  Parfois, on voit des brides des culs de sac mais le plus souvent à la partie externe de la fente palpébrale. Elles constituent ainsi un blépharophimosis.
- lacrymales :BOUZAS attire l'attention sur les complications lacrymales constatées chez un de ses malades et, notamment l'obstruction et la sténose des points et des canalicules lacrymaux. L'obturation des canaux excréteurs avec atrophie secondaire des glandes lacrymales est trés fréquente, et réalise un xérosis qui majore les lésions épithéliales (cornéennes et conjonctivales). Il favorise l'apparition de kératoconjonctivites séches. L'occlusion des voies lacrymales compense partiellement la chute de la sécrétion lacrymale, et favorise la persistance d'un film mouillant pré-cornéen.
- cornéennes : Elles sont les plus graves, car elles conditionnent la qualité de la vision. on rencontre le plus souvent des kératites ponctuées (REICH, BONNET, ZUCCOLI).

Les ulcéres cornéens se cicatrisent en laissant un leucome : opacité blanchâtre du stroma cornéen.
BREGEAT observa, chez une jeune martiniquaise, les séquelles oculaires suivantes : brides conjonctivales, pannus limbique, xérosis cornéen et diminution de la sécrétion lacrymale.
Il subsiste souvent un amincissement cornéen.
Un xérosis favorise l'évolution d'ulcéres qui peuvent causer une perforation cornéenne.
Une néovascularisation superficielle de la cornée est fréquente. Elle contribue à opacifier la cornée par la périphérie, mais parfois elle s'étend à l'aire centrale et fait chuter l'acuité visuelle.

5) Traitement : Nous devons distinguer le traitement de la phase aigue, de celui des séquelles, et DECROIX, dans sa thése, en brosse un tableau trés complet.

Phase aigue : Le traitement est alors, dans son principe, superposable au traitement général de la maladie.

- Antibiothérapie locale pour empêcher une surinfection oculaire.
- Corticothérapie qui limite la survenue de cicatrices rétractiles. Elle doit être prescrite avec la plus grande prudence, et on ne doit pas hésiter à l'interrompre devant l'apparition d'un ulcére cornéen.
- Les soins locaux auront pour but :
  d'éviter la formation de brides ou de symblépharons, en maintenant les culs de sac libres de toute adhérence.
  de prévenir les lésions cornéennes par instillation locale d'antibiotiques et d'atropine.

Certains auteurs font état d'interventions chirurgicales pratiquées en urgence.

Phase des séquelles : Le traitement est alors chirurgical.

- lésions palpébrales : On corrigera les entropions selon la technique habituelle. Les nécroses palpébrales nécessitent des plasties et l'électrocoagulation des cils qui frottent la cornée. On pourra être amené à remodeler le bord libre, devant une rangée de cils néoformés en trichiasis.
- lésions conjonctivales : Le chirurgien libérera toutes les adhérences qui limitent la mobilité oculaire. Il utilisera des greffes de muqueuse buccale lors de la libération des symblépharons, la bilatéralité des lésions empêchant une autoplastie conjonctivale.
- lésions lacrymales : Le xérosis exige un traitement bien particulier, le recours aux collyres mouillants (méthyl-cellulose, hyaluronidase) étant souvent inéfficace. L'occlusion des points lacrymaux est souvent réalisé spontanément, et ne parvient pas à corriger la chute du débit lacrymal, consécutive à l'obstruction des canaux excréteurs. Elle a été préconisée dans les formes mineures. PAUFIQUE pratiqua une dérivation du canal de Sténon, sans résultats appréciables.
- lésions cornéennes : Seules les taies centrales qui compromettent une vision normale, sont justiciable du traitement. Le choix se pose dans l'indication d'une kératoplastie lamellaire, perforante ou de la greffe bouchon, et le pronostic est mauvais devant la néovascularisation importante qui accompagne ces séquelles.

  La kératoplastie lamellaire est la plus souvent pratiquée. Si les résultats sont bons quand la lésion est superficielle et peu étendue, ils sont le plus souvent médiocres et on observe fréquemment une opacification du greffon.

  La kératoplastie perforante est trés contestée du fait de la néovascularisation importante qui favorise les réactions de rejet.

  La greffe bouchon donne les meilleurs résultats lorsqu'elle s'applique à des ulcérations limitées.

ETUDE BIOLOGIQUE

Les examens complémentaires donnent des résultats souvent discordants et de nombreuses observations ne comportent aucune modification des constantes biologiques.

Cependant, la déperdition hydrique, souvent massive entraine une hémoconcentration et des perturbations du fonctionnement rénal majorées par d'éventuelles lésions viscérales.

I) Numération Formule Sanguine :

La numération formule sanguine se révèle, dans la majorité des cas, sensiblement normale.

Dans quelques cas, on note une anémie discrète. Le plus souvent une petite polyglobulie, qui n'est le reflet que de l'état de deshydratation extracellulaire.

La lignée blanche est assez souvent perturbée et constitue un des signes fondamentaux de la maladie.

Il s'agit parfois :

- d'une leucocytose à polynucléaire entre 9.000 et I4.000 en rapport avec une surinfection banale.
- d'une leucocytose avec inversion de la formule blanche et prédominance de cellules mononuclées comme dans les cas signalés
  par JADASSOHN et PAILLARD (I952) : leur malade présentait une hyperleucocytose entre 25.000 et 57.000 avec une monolymphocytose importante et la présence de formes atypiques non retrouvées au médullogramme.
  par DEGOS et GARNIER (I953) : sous le nom de

"leucémie lymphomonocytaire suraigue, forme bulleuse et clivage épidermique généralisé", ils ont observé une anémie à 2.475.000 associée à une leucocytose à 27.000 avec I6% de polynucléaires neutrophiles, 2% d'éosinophiles, 2% de basophiles, I0% de lymphocytes, 2% de monocytes et 66% de cellules histioïdes. A la ponction sternale, ils trouvèrent une tendance myélocytique avec 59% de myélocytes.

par MOSTAFA : 3% de monocytes et 65% de cellules histiocytaires.

par LANG et WALKER : 8I% de cellules mononucléaires.

par BUREAU et BARRIERE : 65% de lymphomonocytes.

par BOCCARA : 8% de monocytes.

Le plus souvent, il s'agit d'une leucopénie :

parfois, trés importante comme pour le malade de BEYER qui présentait une agranulocytose à 950 avec neutropénie tandis que, le médullogramme attestait d'une hypoplasie médullaire avec présence de formes de dégénérescence toxique de la série granulocytaire.

JEAGER rapporta le cas d'une malade qui présentait I.500 leucocytes.

celle de SOLTERMANN présentait une leucopénie à 2.000.

celle de DEGOS n'avait que 2.500 leucocytes avec une neutropénie à 44% et une lymphocytose à 50%.

celle de THOREL : 4.400 globules blancs dont 87% de polynucléaires.

Certains auteurs font état de variations rapides du nombre d'éléments blancs indépendamment de l'action thérapeutique :

le sujet de RUSKIN présenta d'abord une neutropénie puis secondairement une leucocytose.

inversement, DANIOU signale la grande fréquence d'une hyperleucocytose initiale qui chute sous traitement, et trés rapidement s'installe une leucopénie.

Nous n'avons pas retrouvé la notion d'une thrombopénie dans les nombreux cas étudiés.

Au total; une leucopénie doit être considérée comme un signe fondamental de la maladie de LYELL, tout comme les modifications qualitatives que nous retrouvons avec une grande fréquence à travers les publications :

- Formes jeunes (myélocytes, métamyélocytes)
- Cellules histioïdes et surtout monocytose.

2) Myélogramme :

L'étude des éléments figurés recueillis à la ponction sternale présente un intérêt certain. Elle permet de rattacher la présence de cellules anormales ou même d'atypies cellulaires, à des lésions de la moelle osseuse et élimine donc une atteinte périphérique des éléments circulants.

BOCCARA fait état d'une malade leucopénique, dont l'étude de la moelle montrait une aplasie médullaire portant sur les trois lignées.

MEYER et Coll. ont étudié la moelle osseuse d'un enfant décédé avec une granulopénie intense et ont conclu à une pauvreté en cellules hématopoiétiques avec prolifération de cellules adipeuses.

L'examen cytologique montrait une légère multiplication des éléments de la série mégacaryocytaire, une persistance de la lignée érythroblastique et surtout une absence presque totale de tous les échelons de la lignée granulocytaire.

Au total : la leucopénie retrouvée si souvent dans l'enquête biologique des malades atteints du syndrome de LYELL est en rapport avec une hypoplasie médullaire touchant électivement la lignée granulocytaire, l'érythropoiése étant moins touchée. Il existe fréquemment une réaction hyperplaquettogène.

3) Ionogramme :
L'analyse clinique du syndrome de LYELL, nous a montré l'importance de la déperdition hydro-électrolytique. Ces problèmes sont bien connus des centres de réanimation pour grands brulés.

En fait, la rééquilibration trés rapide de cette déperdition masque ces anomalies et la plupart des ionogrammes retrouvés sont normaux.

DANIOU rapporte le cas d'un malade dont l'ionogramme, particulièrement perturbé, relevait d'un hyperaldostéronisme secondaire.

4) L'électrophorèse des protéines plasmatiques :
L'exploration de l'équilibre protidique est parfois normale.

Le plus souvent, une hypoprotidémie est signalée : MAUPETIT : 48,5 g/l, LAUGIER : 47 g/l, BAZEX : 50 g/l.
Il s'agit d'une hypoprotidémie avec inversion du rapport albumine/globuline : les albumines sont abaissées (LAUGIER 24%, DEGOS 27%) alors que les globulines sont augmentées.
L'hyperglobulinémie porte sur les fractions alpha I, alpha 2, et gamma (ARRIGHI, GARNIER, DEGOS, DANIOU).
Les béta-globulines étant inchangées.

L'immunoélectrophorèse est également perturbée : DEGOS note une augmentation des béta 2 macroglobulines et des béta 2 A globulines.

5) Vitesse de sédimentation :
La vitesse de sédimentation est fréquemment augmentée : BUREAU, THOREL, GRIVEAUD, ROBAUD (180 mm à la IIère heure)

6) Urée sanguine :
Dans les formes étendues, l'hyperazotémie est fréquente, et augmente parallèlement à l'altération de l'état général.
Elle est en rapport avec la deshydratation, l'oligurie, la

lyse cellulaire et traduit une atteinte rénale qui est le plus souvent discrète et transitoire.
Dans quelques cas, l'atteinte rénale est sévère : hématurie, protéinurie, urémie à 2 g/l. Le pronostic est alors très sombre, et les quelques études anatomo-pathologiques pratiquées montrent :

- une glomérulo-néphrite avec atteinte pyélique (LYELL)
- une néphrite épithéliale aigue diffuse (BEYER)
- une "congestion des glomérules" (BUREAU)

L'uricémie est souvent augmentée (ARRIGHI, ROBAUD).

7) Bactériologie :
Les hémocultures sont le plus souvent négatives (BAZEX, BERNHEIM, HEE) et il n'y a pas de germes circulants avant qu'une surinfection importante ne soit apparue. Toutefois, il faut considérer que ces malades sont sous antibiothérapie massive.
Des germes très variés ont été signalés :

- protéus et pneumocoque (DANIOU)
- staphylocoque doré pathogène (DEGOS)
- moraxella lowfti (GRIVEAUD).

Des recherches virales ont été entreprises également :

- VERDAGUER a remarqué un taux d'anticorps circulants spécifique d'une affection à virus A.P.C.
- REICHEBACK a obtenu une recherche de virus A.P.C. légèrement positive.

8) Liquide des bulles :
L'étude du liquide des bulles a été souvent pratiquée.

- Cytologie : Dans la majorité des cas, nous relevons la présence de monocytes et de lymphocytes : HEE (12% de lymphocytes et 39% de monocytes), BEYER (95% de lymphocytes).

D'autres auteurs insistent sur différents éléments figurés :
CALAS; formule polymorphe avec prédominance histio-monocytaire.
BOCCARA; cellules épithéliales.
HEE; 29% de polynucléaires éosinophiles.
ROBAUD; 39% de macrophages pigmentés.

- Chimie : Le liquide est citrin, séro-fibrineux, Rivalta positif (ROBAUD).
- Bactériologie : Le liquide est stérile dans la majorité des cas, et la culture négative : BOCCARA, BERNHEIM, LAUGIER, THOREL.
Cependant, DEGOS, AUBERTIN et LYELL ont trouvé des staphylocoques pathogènes.

TESTS IMMUNOLOGIQUES DE SHELLEY ET DE HALPERN

TEST DE SHELLEY

Le principe du test de SHELLEY consiste en la détection in vitro d'anticorps sériques, par la mise en présence du sérum à tester, de l'antigène incriminé et de leucocytes basophiles de lapine. Il évite ainsi l'épreuve de la réintroduction. La réponse est positive lorsqu'on observe des modifications de la structure de ces basophiles à type de dégranulation.

Le sérum du malade doit être examiné dans les plus brefs délais. Il est cependant facile de le conserver à -20° pendant 5 mois (SCHWARTZ et Coll.) sans pour autant qu'il perde ses propriétés.

Le point le plus important concerne le laps de temps entre l'accident immunologique et la date d'exécution de la réaction. Se fondant sur plus de 500 tests, BERGOEND affirme qu'un sérum prélevé immédiatement aprés un accident médicamenteux ne provoquera pas de dégranulation des basophiles. Le même sérum prélevé 8 à 15 jours plus tard, donnera une réponse franchement positive. Une marge de 10 à 15 jours semble donc être la durée minimale pour obtenir une réponse significative.

Il est plus difficile de déterminer le délai maximum aprés un accident médicamenteux, pendant lequel le test de SHELLEY reste positif. Il semble, d'aprés les différents expérimentateurs, qu'il soit de 3 mois à 2 ans.

Les altérations des leucocytes basophiles en présence d'un complexe antigène-anticorps portent :

- surles granulations intra-cytoplasmiques qui deviennent plus grosses et s'accollent à la membrane cellulaire.
- dans un second temps, on observe une desagrégation de ces granulations qui donnent naissance à une masse brunâtre localisée, en général, à un pôle de la cellule.
- de manière accesscire, sur le noyau qui devient plus globuleux et sur la membrane cellulaire qui émet souvent des pseudopodes diverticulés.

KLOPSTOCK, SCHWARTZ et Coll. estiment que le test est positif lorsque le nombre de cellules altérées sur la lame réaction est égal, au moins, au double du nombre de cellules altérées sur les lames témoins.

I) Pour BERGOEND, en fonction de la symptomatologie, la proportion de cas où le test de SHELLEY est positif, est la suivante : manifestations anaphylactiques 83,3%
érythémateuses 7I%
bulleuses (maladie de DUHRING-BROCQ exclue) 7I,5%
vasculaires 78,6%

2) La positivité du test, lors d'intolérances médicamenteuses se répartit de la manière suivante :

- en fonction de la symptomatologie : Manifestations anaphylactiques 44,I%, érythémateuses 30,8%, bulleuses 9,5%, vasculaires 9,8%, divers 5,6%
- en fonction de l'âge et du sexe : Il existe un maximum de positivité du test entre 50 et 60 ans.Les cas féminins prédominent aux ages extrèmes, les cas masculins étant plus nombreux dans la période moyenne de la vie (de 30 à 59 ans)

De part sa fidélité, le test de SHELLEY présente donc un intérêt diagnostic, prophylactique et surtout thérapeutique; la suppression de l'antigène incriminé constituant la base de tout traitement.

TEST DE HALPERN

Le principe du test de HALPERN consiste en un dosage in vitro d'anticorps sériques par agglutination des hématies de lapin.

Technique : Du sang prélevé à l'oreille du lapin, on sépare les hématies qu'on lave dans du sérum physiologique. L'antigène est préparé selon la technique de BINAGHI s'il est soluble. Il est mélangé aux globules rouges du lapin et on obtient ainsi des "hématies marquées". La préparation du sérum ainsi que sa conservation sont trés délicats.

Test : On met en contact des dilutions croissantes du sérum et des "hématies marquées". Au bout de 6 à I2 heures, si le sérum étudié présente les anticorps correspondant à l'antigène marqué sur les globules rouges, on assiste à leur hémoagglutination.

Ce test permet de mettre en évidence les anticorps circulants, et son mérite est d'utiliser des hématies de lapin qui sont en quantité importante, alors que le test de SHELLEY utilise des cellules basophiles de lapin, dont le nombre subit de grandes variations.

Cette technique est spécifique car il existe un épuisement des anticorps par un excés de l'antigène, et sa précision permet de déceler des anticorps par dilution jusqu'au millième.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Les lésions histologiques ont été étudiées par de nombreux auteurs, et attestent d'une nécrose épidermique qui entraine le clivage dermo-épidermique. Le derme sous-jacent reste intact. Elles permettent d'individualiser cette affection et c'est le mérite de LYELL d'avoir, le premier, posé les caractères essentiels des altérations de la maladie. De son analyse portant sur trois cas, nous retiendrons :

Dans le Ier cas; le stratum cornéum est séparé du corps muqueux par une vaste flaque séreuse, sans qu'il y retrouve la moindre cellule d'acantholyse. L'épiderme est légèrement oedémateux, mais la couche basale semble intacte. Il note également un oedème des crêtes papillaires et un petit infiltrat dermique.

Dans le 2ième cas; en surface il existe une desquamation ortho-kératosique lamelleuse et l'épiderme est le siège d'une nécrose trés importante. Un décollement bulleux sépare la partie profonde de l'épiderme de la basale. Dans le derme, il existe un oedéme diffus et modéré.

Dans le 3ième cas publié; les phénomènes nécrotiques sont plus superficiels, le derme demeurant intact.

Au total; cet auteur retrouve dans ces trois cas les mêmes lésions de nécrose des cellules épidermiques, parfois, seulement dans la partie supérieure de l'épiderme, et il y a là pour lui, comme une différence de degré de brûlure.

Par la suite, de nombreuses publications confirmeront ce phénomène fondamental d'atteinte épidermique, qui peut aller de la dégénérescence jusqu'à la nécrose , avec tous les stades intermédiaires : perte de la stratification,

rupture, formation de kyste intra-épidermique.

Les lésions épidermiques entrainent le clivage caractéristique de la maladie qui contraste avec l'intégrité relative du derme sous-jacent.

CATTO décrit un cas de nécrose épidermique chez un enfant de 3 ans : l'histologie, dit-il, montre dans tous les cas, que la maladie commence à l'épiderme. C'est l'anomalie essentielle de cette épidermolyse nécrosante suraigue. La plus proche ressemblance de cet état est la brûlure de la peau.

SOLTERMANN fait état également de cette épidermolyse avec un degré de nécrose épidermique variable.

DEGOS, KORTING et ROOK ont décrit des aspects analogues des lésions épidermiques. Ils ont également signalé une atteinte du derme à type de congestion, de dilatation capillaire, d'infiltration oedémateuse et de surcharge mélanique.

C'est à BAZEX que nous devons l'analyse histologique la plus complète des altérations anatomo-pathologiques.

Il décrit 4 types de lésions essentielles à différents stades d'évolution :

I) Zones érythémateuses à la périphérie des éléments noirâtres ou des bulles : Le derme est congestionné dans sa partie superficielle et les capillaires sont dilatés; mais il n'existe aucun infiltrat. L'épiderme est séparé du derme par une zone contenant des filaments de fibrine. La basale est disloquée et la majorité des cellules possède un noyau foncé, leur protoplasma est bourré de granulations de mélanine.

2) Plages brunâtres récentes : Le derme présente les mêmes lésions qu'à la période précédente. Les cellules bourrées de mélanine se séparent les unes des autres et tombent dans l'espace situé entre le derme et l'épiderme. Les couches les plus profondes du corps muqueux de Malpighi subissent une nécrobiose indiscutable; leur noyau devient homogéne, foncé, le protoplasma tantôt basophile, tantôt clair. La partie supérieure du corps muqueux de Malpighi est intacte,

ainsi que la couche granuleuse et la couche cornée.
3) Bulle : La bulle est strictement sous épidermique. La cavité cloisonnée par des filaments de fibrine ne contient que quelques cellules malpighiennes en voie de nécrobiose et des cellules basales pigmentées. Son toit est constitué par un épiderme dont l'aspect est identique à l'épiderme des tâches brunes récentes et les lésions dermiques sont toujours discrètes.
4) Plages brunâtres le 4ième jour aprés leur apparition : Les altérations dermiques sont toujours identiques. L'épiderme est nécrosé en totalité. Par endroits, on n'aperçoit que le squelette des cellules dont le protoplasme est entièrement vide, et le noyau ratatiné et homogène. Dans d'autres plages, le noyau picnotique est entouré d'un protoplasme basophile à l'intérieur duquel, on aperçoit des granulations arrondies, de dimensions diverses, non colorables par les méthodes classiques. Les cellules ont perdu une partie de leurs filaments d'union; certaines sont isolées et tombent dans l'espace situé entre le derme et l'épiderme.

Ainsi, si l'on veut résumer l'évolution des lésions cutanées, on peut les schématiser de la façon suivante :

Ier Stade : Il se produit une rupture entre le derme et l'épiderme. Les cellules de la basale, disloquées, se chargent de granulations de mélanine.
2ième Stade : L'épiderme se nécrose progressivement, en commençant par les couches les plus profondes, et une bulle, strictement sous épidermique peut apparaître.
3ième Stade : La nécrose de l'épiderme est totale.

BOCCARA insiste sur les lésions de capillarite, et de surcharge mélanique. Il décompose les phénomènes de la manière suivante :
Stade pré-bulleux :

I) Capillarite de type allergique avec dépots ferriques péri-vasculaires.

2) Exacerbation de la mélanogénèse entrainant une hyper-pigmentation irrégulière de la basale et du corps muqueux de Malpighi.

3) Oedéme localisé avec surcharge mélanique.

4) Souffrance cellulaire traduite par des granulations intranucléaires et parfois même des formes monstrueuses

Stade de nécrose épidermique :

Les cellules ont un cytoplasme légèrement basophile avec de petits noyaux nécrotiques hyperchromatiques. Elles sont masquées en partie par des amas fortement hyalins, imprégnés de mélanine. Puis rapidement aprés une phase de pré-nécrose, s'instaure la nécrolyse épidermique.

Au terme de cette étude, il apparait quelques contradictions :

LAINE fait état de nombreuses biopsies où la lésion initiale ne se situe pas au niveau de la basale, mais dans les couches sous-cornéennes de l'épiderme. LYELL et ROOK font également part d'atteinte primitive intra-épidermique.

Ainsi, le mécanisme original qui conduit à une desépidermisation massive assure l'autonomie de la maladie de LYELL.

TRAITEMENT

L'attitude thérapeutique face au syndrome de LYELL est trés mal codifiée et la plupart des auteurs, en l'absence d'étiologie précise, traite ces malades comme de grands brûlés.

Le traitement comprend d'abord la suppression définitive du médicament qui pourrait être tenu pour responsable de l'affection.

Le schéma thérapeutique le plus fréquent associe : la rééquilibration hydro-électrolytique, l'antibiothérapie, la corticothérapie et les soins locaux.

I) L'ouverture d'un troisième secteur liquidien, lors de la formation des bulles, détermine une importante déplétion hydro-électrolytique qui devra être corrigée rapidement.

La rééquilibration hydro-électrolytique aura pour but d'éviter le collapsus avec anurie, ainsi que les différents désordres ioniques retrouvés chez les grands brûlés. Il est donc fondamental de répéter les ionogrammes et d'évaluer quotidiennement la perte hydrique par le delta cryoscopique et l'hématocrite.

En raison de l'atteinte bucco-pharyngée, la rééquilibration hydro-électrolytique nécessite une réhydratation intra veineuse, avec toutes les difficultés pratiques que pose l'état cutané du malade. Le plus souvent, l'alimentation par voie buccale est impossible, et elle devra se faire par voie intra-veineuse.

2) L'antibiothérapie parait nécessaire pour tenter de prévenir les surinfections possibles, tant cutanées que muqueuses.

Il convient d'isoler le malade afin d'écarter toute infection et l'idéal consisterait à le placer dans une unité stérile pour grands brûlés.

On utilisera des antibiotiques à large spectre, à des doses massives par voie intra-veineuse. Il faut rechercher une surinfection aux dénudations veineuses et les cathéters seront l'objet d'une recherche bactériologique systématique. Quand un germe est isolé, l'antibiogramme est fondamental pour orienter, avec davantage d'efficacité, l'action thérapeutique.

Il est nécessaire d'éliminer les antibiotiques néphrotoxiques en raison de l'atteinte habituelle des reins qui conditionne en partie le pronostic.

3) La corticothérapie doit être utilisée précocément, à des doses suffisantes et par voie intra-veineuse.

Son efficacité est diversement appréciée :

- pour LYELL, elle ne changerait pas l'évolution de l'affection.
- cependant, elle permet certainement au malade de passer la phase de choc par son action anti-exsudative capillaire, s'opposant à la vasodilatation et à l'extravasation plasmatique.
- de plus, son action anti-allergique importante ainsi que ses effets métaboliques (stimulation de l'appétit, accélération de la néoglycogénèse, accumulation de dépots graisseux) incitent la plupart des auteurs à l'utiliser.

ROBAUT, dans sa thése, attribue à la corticothérapie les séquelles suivantes observées chez sa malade :

- "un aspect cushingoïde prédominant essentiellement à la face, avec faciès lunaire, une hypertrichose du visage associés à des stries atrophiques groupées à la racine des membres".
- "une aménorrhée totale".
- "un syndrome pseudo myopathique fait d'une fonte musculaire intense".

- "des manifestations articulaires décrites sous le nom de goutte des stéroïdes".

Le malade de LAUGIER mourut de 8 ulcérations gastriques.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone ou les corticoïdes de synthése doivent être utilisés le plus tôt possible à des doses de 60 à 100 mg/24h, et même au-delà.

Il est nécessaire d'y adjoindre :

- une relance régulière à l'ACTH
- des pansements gastriques

Seul le probléme de l'insuffisance rénale grave doit faire discuter cette thérapeutique.

4) Les soins locaux constituent l'élément essentiel de la thérapeutique, le personnel infirmier y joue un rôle capital. Le "nursing" doit se faire avec la plus grande aseptie et sous analgésiques majeurs du fait des douleurs.

Leur rôle est d'empécher l'infection de ce milieu de culture que représente l'exsudation continue du derme mis à nu. Les muqueuses feront également l'objet de soins attentifs.

Nous avons utilisé le Panthénol (commercialisé sous le nom de Bépanthène par le laboratoire Roche) à raison de 2 ampoules IV par jour, pour son action cicatrisante, et pour le rôle anti-infectieux qu'il joue en potentialisant les antibiotiques.

L'étiologie du syndrome de LYELL n'est pas encore élucidée. Dans la majorité des cas, il succède à l'absorption d'un produit médicamenteux; au cours d'une étude portant sur 240 cas, CAMPOS trouve I30 fois dans les antécédents la prise récente d'un médicament (55% des cas).

Toutefois, dans 25% des observations que nous avons colligées, l'enquête étiologique reste négative sans que nous puissions incriminer l'infection au cours de laquelle est apparu le syndrome.

C'est ainsi que se trouvent posés les différents mécanismes possibles et plusieurs théories sont en effet proposées :

- La théorie toxique.
- La théorie allergique
- Les théories infectieuses : bactériennes, virales

I) Théorie toxique : Dans sa publication de I956, LYELL suggéra que cette atteinte épidermique pouvait être la conséquence d'une "toxine circulante". Dans 2 de ses 4 observations, il incriminait un médicament : aspirine et poudre de Dower dans un cas, phénylbutazone dans l'autre.

Dans la plupart des observations, la presque totalité des auteurs établissent une relation de cause à effet entre une prise de médicament et le déclanchement de la maladie.

Parmi les agents responsables, il semble qu'il faille faire une place importante aux sulfamides (environ 50% des cas) et parmi eux, les sulfamides à action prolongée (Sultiréne) sont en cause pour le tiers des I4C observations

colligées par CHASSAGNE et DEVAUX. Ces sulfamides retard qui permettent, avec des prises espacées, des concentrations sanguines étales, sont susceptibles d'entrainer divers accidents: troubles digestifs, ascension thermique, éruption morbilliforme et beaucoup plus rarement une épidermolyse.

D'autres dérivés sulfamidés peuvent être en cause comme le glucidoral, l'acétazolamide, le diurilix.

De nombreuses drogues ont également été incriminées :

- aspirine, antipyrine, phénylbutazone.
- les barbituriques.
- la pénicilline, la spiramycine, la furadoïne, la rovamycine.

GRIVEAU a invoqué le rôle du sérum antiscarlatineux et HAVEN, celui du vaccin antipoliomyélitique.

Certains auteurs estiment que l'atteinte directe du derme et des muqueuses par l'agent toxique détermine l'éruption : il s'agit alors d'une intoxication au sens propre du mot.

2) Théorie allergique : D'autres auteurs, notamment SOLTERMANN (1959) considèrent plutot la possibilité d'un mécanisme allergique avec conflit antigène-anticorps par sensibilisation antérieure au produit. En effet, la maladie survient rarement dans les suites immédiates de la prise médicamenteuse. Le plus souvent, une phase de sensibilisation précède l'apparition de l'éruption.

La notion fréquente d'antécédents allergiques, ainsi que celle d'un terrain particulier sont souvent relevées (mauvais état général, convalescence d'intervention chirurgicale).

Les récentes expériences de SAINT ANDRE confirment la présence d'anticorps antimédicamenteux et le test de SHELLEY confirme la nocivité de certains médicaments incriminés dans le déterminisme du syndrome de LYELL.

DEBRE, LAMY et LAMOTTE écartent la notion d'allergie pour reprendre le terme d'idiosyncrasie. L'intolérance médicamenteuse aurait une base génétique : l'intolérance à la primaquine

dépend d'une déficience en glucose 6 phosphate deshydrogénase; les accidents provoqués par le suxaméthonium sont liés à une anomalie quantitative ou qualitative qui porte sur la pseudo choline-estérase. Des crises de porphyrie aigue sont quelquefois déterminées par l'administration de véronal, de sulfonal et surtout par celle de plusieurs barbituriques qui sont utilisés lors d'anesthésies chirurgicales : un déficit héréditaire en une certaine substance, sans doute enzymatique, semble être l'entrave au métabolisme correct de l'anesthésique.

La malade de LYELL pourrait donc être rangée dans le cadre déjà vaste des intolérances liées à un déficit enzymatique.

3) Théories infectieuses :

- Bactériennes : Il est très difficile de déterminer la valeur exacte du processus infectieux dans le déclanchement de la maladie.

Si les auteurs français estiment que la présence de germes est dûe le plus souvent à une surinfection, les anglo-saxons admettent le rôle important du staphylocoque pathogène dans le determinisme du syndrome de LYELL et avancent la possibilité d'une étiologie microbienne staphylococcique.

Chez les enfants, la recherche bactérienne est positive une fois sur deux : 30 cas sur 74 (LYELL), 29 cas sur 42 (SAMUELS). DANIOU insiste sur l'extrême fréquence de ce germe dans le liquide des bulles et les hémocultures. SAMUELS suggère trois possibilités : libération plus importante par le staphylocoque d'hémolysine, production accrue de hyaluronidase, association de ces 2 facteurs.

- Virales : L'étiologie virale a été évoquée par VERDAGUER en 1963, et récemment par VISSIAU (1968) en raison d'une fréquente positivité des séro-diagnostics aux virus. A.P.C. MONTASTIER a mis en évidence des inclusions cytoplasmiques d'aspect viral dans les cellules prélevées sur les lésions cutanéo muqueuses de sa malade

Ces résultats étant inconstants, de nombreux auteurs écartent le rôle que pourrait jouer une affection virale dans le déterminisme du syndrome de LYELL.

En conclusion; nous ne pouvons qu'évoquer, dans l'état actuel des connaissances du syndrome de LYELL, un mécanisme de carence enzymatique (bien que l'hérédité du déficit enzymatique n'ait jamais été observée) ou une réaction immuno-allergique.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ET RAPPORTS NOSOLOGIQUES

Le syndrome de LYELL se situe aux confins de nombreuses autres maladies avec lesquelles il a été longtemps confondu. Ceci explique le fait paradoxal suivant; la méconnaissance de cette maladie, pourtant fréquente, jusqu'à sa description par LYELL en I956.

Il est nécessaire d'en rappeler les caractéristiques essentielles, afin d'en dégager l'originalité par opposition aux autres dermatoses bulleuses dont nous brosserons le tableau clinique.

En I92I, BROCQ décrivait le "Pemphigus subaigue malin à bulles extensives" qui pour SOLTERMANN constituait la première description de cette maladie.

"Au point de vue évolutif, ce syndrome est caractérisé par un début fréquent, par les muqueuses et au point de vue objectif, par l'aspect spécial des lésions cutanées qui offrent rapidement au niveau des bulles rompues, des surfaces à vif, suintantes, sanguinolentes, sans tendance à la réparation et qui s'étendent progressivement par les bords, par décollement de l'épiderme corné.

Cette extension périphérique sans tendance à la cicatrisation, jointe à la gravité de l'état général, malgré une fièvre modérée, les souffrances éprouvées par le malade, tous ces symptômes nous paraissent constituer un ensemble caractéristique qui donne à cette forme morbide un aspect tout à fait spécial qui permet, non seulement de la différencier des dermatites polymorphes, mais encore de toutes les autres affections bulleuses, et qui autorise à un pronostic des plus graves".

Par souci de clarté, nous pouvons limiter la discussion aux affections suivantes : les Pemphigus,
la maladie de DUHRING-BROCQ,
le syndrome de STEVENS-JOHNSON,
les Toxidermies bulleuses.

PEMPHIGUS SUBAIGUE MALIN A BULLES EXTENSIVES

Décrit en 1910 par BROCQ, il se présente comme une forme évolutive du Pemphigus vulgaire.

Il nous semble donc nécessaire de rappeler en quelques mots les caractéristiques du Pemphigus vulgaire.

Dermatose bulleuse dont l'évolution est fatale dans un délai de 6 mois à 2 ans. Sans érythème préalable, les bulles, qui renferment un liquide citrin, apparaissent par poussées successives avec une évolution spontanée vers la croute.

Le Pemphigus subaigue malin présente en outre :

- une altération rapide de l'état général avec fièvre, amaigrissement et troubles digestifs.
- une évolution des bulles vers un décollement épidermique diffus.

Si l'aspect de "l'ébouillanté" peut être rencontré dans cette affection, il ne semble pas qu'il soit identique à celui du syndrome de LYELL pour différentes raisons :

- cliniques : érythème discoïde, bulles plates sans extensions périphériques, cicatrisation rapide dans les cas favorables.
- histologiques : cavité intra-épidermique sans lésion de la membrane basale, acantholyse.

PEMPHIGUS AIGUE FEBRILE GRAVE

Décrit par NODET en I880, il a été rapproché par certains du syndrome de LYELL. Il frappe électivement les sujets mis en contact d'animaux morts et c'est ainsi qu'on l'observe chez les bouchers, les équarisseurs et les tanneurs.

Il existe une porte d'entrée, en général une plaie, et la maladie explose I5 jours à I mois plus tard. Son extrême rareté explique les nombreuses variantes relevées dans sa description.

VILANOVA en a fait une étude récente qui nous permet d'en tracer les caractères essentiels :

- un début trés brutal, sans prodromes, avec une température à 40°.
- une éruption sous forme de tâches irrégulières, diffuses, rouge foncé, touchant d'abord la face et le tronc.
- sur ce fond érythémateux, apparition de larges bulles qui en quelques heures mettent le derme à vif.
- les muqueuses sont rarement touchées et le signe de NIKOLSKY est négatif.
- l'évolution était autrefois le plus souvent fatale. L'apparition de l'antibiothérapie intensive a permis quelques guérisons.

Au tableau dermatologique se trouve associé un état septicémique tout au long de l'évolution de cette maladie.

Les caractères histologiques ont été précisés par VILANOVA "bulles sous épidermiques, sans acantholyse avec exocytose à polynucléaires".

La notion de contamination avec porte d'entrée, la sensibilité à l'antibiothérapie orientent vers une étiologie infectieuse de ce Pemphigus. Malgré de nombreuses recherches, aucun germe n'a pu être mis en évidence.

LA MALADIE DE DUHRING-BROCQ

ou Dermatite polymorphe douloureuse présente des caractères précis qui la différencie facilement du syndrome de LYELL :

- éruption bulleuse prurigineuse
- nature purulente du liquide des bulles
- évolution vers la formation de croutes
- hyperéosinophilie
- à l'étude anatomo-pathologique : décollement en bloc de l'épiderme, sans signes de nécrose
- évolution en plusieurs poussées

Cependant, dans sa forme à bulles géantes, par son atteinte muqueuse, par son pseudo signe de Nikolsky et par son mauvais pronostic, la maladie de DUHRING-BROCQ peut encore poser des problèmes diagnostiques delicats.

LE SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON

Il présente de nombreuses similitudes avec le syndrome de LYELL. La première description du syndrome de STEVENS-JOHNSON remonterait à 1862, quand BAZIN rapporte le cas d'un malade présentant des lésions orificielles avec hydroa buccal.

En 1866, HEBRA décrit cette maladie sous le terme d'Erythème polymorphe.

L'observation principale date de 1922; elle est due à RENDU et FIESSINGER qui définissent l'affection comme "l'atteinte des muqueuses externes avec éruption varicelliforme non douloureuse, non récidivante".

STEVENS et JOHNSON décrivirent en 1922 une observation similaire qu'ils intitulèrent : "une nouvelle fièvre éruptive associée à une ophtalmie".

La place nosographique de ces deux affections; l'ectodermose érosive pluri-orificielle de RENDU-FIESSINGER et le syndrome de STEVENS-JOHNSON, a été remarquablement situé par FRIEDMANN et CATHE en 1953.

Aujourd'hui il est admis par tous que le syndrome de RENDU-FIESSINGER est une forme a minima du syndrome de STEVENS-JOHNSON.

En I96I, BAZEX, frappé par certaines analogies entre ces deux syndromes, émettait l'hypothèse d'une même affection pouvant se présenter sous trois aspects de gravité croissante : une forme bénigne, l'érythème polymorphe; une forme grave, le syndrome de STEVENS-JOHNSON; une forme gravissime, le syndrome de LYELL.

Au point de vue clinique, cette maladie survient entre 3 et 30 ans, de manière brutale avec une altération sévère de l'état général : pyréxie, céphalée, tachycardie, troubles digestifs.

L'atteinte cutanéo-muqueuse présente constamment un caractère bulleux. L'atteinte muqueuse prédomine :
Une stomatite est retrouvée dans 93% des cas, une conjonctivite dans 9I% des cas et une atteinte génitale dans 50% des cas chez le garçon et dans I5% des cas chez la fille.

Les séquelles oculaires sont fréquentes :

- opacification cornéenne
- perforation cornéenne
- rétinite hémorragique
- cécité

Si le syndrome muqueux rapproche la maladie de LYELL du syndrome de STEVENS-JOHNSON, nous pouvons affirmer que le syndrome cutané l'en éloigne.

Les lésions cutanées sont le plus souvent discrètes, voire absentes et passent au second plan.

Il s'agit d'une éruption de type varicelliforme avec décollement épidermique en cocarde, sans tendance à confluer. Elle prédomine dans les zones péri-orificielles et respecte la paume des mains et la plante des pieds.

L'atteinte pulmonaire retrouvée dans plus de la moitié des observations, serait un argument en faveur d'une étiologie virale; de même que la monocytose légère et la positi-

vité des recherches sérologiques : les rickettsies, le mycoplasme pneumoniae, les virus A.P.C. furent successivement mis en cause.

Cependant, une étiologie toxique serait retrouvée dans 1 cas sur 4.

Sur le plan histologique, les deux affections se caractérisent par une nécrose épidermique, mais il existe dans le syndrome de STEVENS-JOHNSON une exocytose à polynucléaires et une infiltration précoce du derme superficiel qui reste soit absente, soit discrète dans le syndrome de LYELL.

L'évolution, enfin, sépare bien les deux syndromes puisqu'elle se fait habituellement vers la guerison dans le syndrome de STEVENS-JOHNSON.

LES TOXIDERMIES BULLEUSES

Elles posent un problème étiologique délicat, compte tenu de la grande fréquence avec laquelle des médicaments déclenchent un syndrome de LYELL.

De trés nombreuses substances peuvent être incriminées, mais le plus souvent, il s'agit d'iodures ou de bromures.

L'éruption se présente sous forme de quelques bulles regroupées sur une région déterminée du corps. Elles apparaissent en peau saine, ou sur des zones érythémateuses.

Pour BUREAU, des formes de passage doivent exister entre les Toxidermies bulleuses fixes et le syndrome de LYELL.

CONCLUSION

Il nous a été donné d'observer un cas de syndrome de LYELL dans le service du Docteur CAMILLERI du Centre Hospitalier de La Rochelle. A cette occasion, nous avons fait une revue de cette affection décrite en 1956 par LYELL sous le nom de "Toxic epidermal necrolysis".

Affection dermatologique extrêmement grave que l'on peut voir à tout âge, dans les deux sexes, le syndrome de LYELL se caractérise par une éruption généralisée érythémato-bulleuse aboutissant à un large décollement épidermique qui met le derme à nu. Le malade réalise alors l'image classique de "l'ébouillanté".

Les muqueuses participent constamment et de manière très précoce à ce syndrome. L'atteinte oculaire, par sa grande fréquence, mais surtout par les séquelles fonctionnelles pouvant conduire à la cécité, reste grave et requiert la surveillance attentive d'un ophtalmologiste. On observe des synéchies conjonctivales : brides et symblépharons souvent associés à un xérosis, et les ulcérations cornéennes se compliquent d'opacification avec néo-vascularisation importante. Le traitement de ces séquelles est délicat, (plasties palpébrales, greffe de muqueuse buccale, kératoplasties) et les échecs sont nombreux.

L'atteinte viscérale, rénale essentiellement, est rare.

L'évolution est favorable dans les deux tiers des cas quand les perturbations métaboliques et les problèmes infectieux ont été jugulés.

Les examens biologiques apportent peu d'éléments de valeur. Toutefois, il existe une leucopénie avec monocytose,

et présence de formes jeunes.

Sur le plan histologique, le syndrome de LYELL se caractérise par un clivage généralisé dermo-épidermique avec nécrose épidermique, sans atteinte dermique importante.

Le problème étio-pathogénique n'est pas parfaitement résolu. La maladie de LYELL est presque toujours d'origine médicamenteuse (sulfamides le plus souvent) et un processus allergique est certain. Il semble que d'autres mécanismes participeraient au déclenchement de la maladie :

- rôle des fréquentes infections virales ou staphylococcique associées
- théorie génétique

Le traitement repose sur :

- les soins locaux cutanéo-muqueux, le nursing
- la rééquilibration hydro-électrolytique
- l'antibiothérapie et la corticothérapie

La place nosologique du syndrome de LYELL est trés discutée et demeure imprécise; s'il est aisé de la distinguer de la maladie de DUHRING-BROCQ et des Pemphigus, le syndrome de STEVENS-JOHNSON présente beaucoup d'analogies avec la maladie de LYELL. Il est classique de considérer que l'atteinte muqueuse les rapproche alors que l'atteinte cutanée les éloigne. Il existe cependant de nombreux cas frontière.

vu le Président de Thèse

Pr. M. CACHIN

vu le Doyen de la Faculté
de Médecine de COCHIN
PORT-ROYAL

Pr. F. DELBARRE

vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de PARIS

Pr. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

I° AMBLARD P., IMBERT R., DUGOIS P. et DESHORS G. : Syndrome de Lyell Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. I969-76-I20.

2° AUBERTIN E., AUBERTIN J., VERIN Ph. et APARICIO M. : Syndrome de Lyell. Guérison avec séquelles oculaires Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. I966-73-6I.

3° BARIETY M., POULET L., TOURAINE R., CHABRAC P. et BOURDARIAS J.-P L'ectodermose érosive pluri-orificielle de Fiessinger Rendu (ou synd. de Stevens-Johnson) Bull. et Mem. Hôp. de Paris I962 Séance du 30 Nov.

4° BASSET A., MALEVILLE J., BERGOEND H., GROSSHANS E., HEID E. et ZIMMER J. : Toxidermies Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. I970-77-590

5° BAZEX A., SALVADOR R., DUPRE A. et CHRISTOL B. : Maladie de Lyell, ses rapports avec la maladie de Stevens-Johnson Bull. Soc. Fr. Derm. I962-69-I06

6° BAZEX A. et Coll. : Séquelles cutanées et oculaires d'un Synd. de Lyell Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. I966-73-I92

7° BERGOEND H. : Contribution à l'étude des manifestations cutanées d'intolérance médicamenteuse. Intérêt du test de Shelley. Thèse Médecine Strasbourg I966

8° BERGOEND H., LOFFLER A., AMAR R. et MALEVILLE J. : Réactions cutanées survenues au cours de la prophylactie de masse de la méningite cérébro-spinale par un sulfamide long retard annales de Derm. et de Syph. Paris I968-95-48I

9° BERNHEIM M. Observation d'un cas de syndrome de Lyell chez l'enfant.Archives Fr. de Pédiatrie I962-I9-5.

IO° BOCCARA H. : A propos de 5 cas de maladie de Lyell. Thèse Médecine Paris I964.

II° BONNET J. : A propos d'un cas de syndrome de Lyell. Marseille Médical I97I-9-585.

I2° BREGEAT P. : A propos d'un syndrome de Lyell. Annales of oculist I97I-204-IOIO.

13° BREVIERE, BEHAL D. : Le syndrome de Stevens-Johnson Thése Lille I969.

14° BRIVADY A. : Le syndrome de Lyell Thése Clermont-Ferrand I962

15° CALMETTES L. et Coll. : Manifestations oculo-palpébrales dans la maladie de Lyell d'origine toxique. Bull. Soc. Oph. Fr. I966-4-429.

16° CASTEL Y. et LE FUR J-M. : Un cas d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. Ouest Médical I970-23-I4I3.

17° CHASSAGNE P. et DEVAUX J-P. : Nécrolyse épidermique aigue ThéRapie I966-XXI-233.

18° COSCAS G. : La conjonctive Arch. Oph. Paris 969-29-4-325.

19° DANIEL F. : Toxidermies bulleuses et syndrome de Lyell La médecine Praticienne I97I-447-I23.

20° DANIOU F. : Syndrome de Lyell, à propos d'une observation Thése Caen I970 N° 23

2I° DEBRE R., LAMY M. et LAMOTTE M. : L'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse Presse Med. I963-7I-509.

22° DECROIX G. : Les manifestations oculaires du syndrome de Lyell Thése Lyon I967.

23° DEGOS R. : Epidermolyse nécrosante suraigue. Précis de dermatologie Flammarion p. 398.

24° DUBOIS C. et MAYOLLE P. : La maladie de Lyell, à propos de deux observations Pédiatrie Lyon I966-4-483.

25° DUNAS J. : Le syndrome de Lyell Monographie pour le CES de Derm. et Ven. Bordeaux I968.

26° DUPPERAT B. : Diagnostic des maladies bulleuses acquises cutanéo-muqueuses Revue du Prat. I965-XIV-2735.

27° DUPPERAT B., NOURY J-Y. et PRINGUET R. : Nécrose épidermique diffuse et mortelle, type Lyell Bull. Soc. Derm. I967-74-433.

28° DURAND Cl-H. : Le syndrome de Lyell, présentation d'une observation. Gazette Med. de France I969-76-305.

29° FOURNIER A. et BOMBART E. : A propos de 2 observations de Syndrome de Lyell Pédiatrie Lyon I967-I-78.

30° GARNIER G. : Syndrome de Lyell Presse Med. I962-70-I437.

3I° GERMAIN P. et Coll. : Syndrome de Lyell avec atteinte oculaires graves Annales Med. et Pharm. Reims I97I-8-68.

32° GERVAIS P. : Etiologie de la maladie de Lyell et du syndrome de Stevens-Johnson Concours Med. [illegible].
33° GRACIANSKY P. de : Erythème polymorphe Ectodermose pluri-orificielle Revue du Prat. [illegible].
34° HADIDA E., SAYAG Y., COURLIER L., STURN M. : Syndrome de Lyell Evolution mortelle Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. I966-73-4I4.
35° HEE, KOLOPP et DUSAPIN : Toxidermies bulleuses simulant un syndrome de Lyell Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. I962-69-372.
36° HURIEZ C. et Coll. : A propos de 2 malades atteints de Toxidermies bulleuses généralisée avec aspect de syndrome de Lyell Soc. Fr. Derm. et Syph. I969-76-I68.
37° KAPLAN M. : A propos d'un cas d'érythème bulleux avec épidermolyse extensive chez une fillette Ann. de Ped. du 2 Nov. I966.
38° KAPLAN M. et STRAUSS P. : Syndrome de Lyell chez l'enfant Entretiens de Bichat Med. I966.
39° LABRAM C. : Complications de la chimiothérapie anti-infectieuse Concours Médical I966-88-4877.
40° LAINE J-Y. : Contribution à l'étude du Syndrome de Lyell Thése Médecine Paris I968.
4I° LAMY M. : Toxic epidermal necrolysis Rev. Med. I969-787.
42° LAMY M. et LAMOTTE M. : Trois cas de Toxidermies observées chez des enfants Bull. et Mem. Soc. Med. des Hôp. de Paris I942-399.
43° LANG R. et WALKER J. : Toxic epidermal necrolysis rapport of four cases South African Medical Journal I957-3I-7I3.
44° LAPINE Mme : Un cas de maladie de Lyell par le Nozinan Bull. Soc. Fr. Derm. I968-75-408.
45° LARREGUE M. : Dermatoses bulleuses de l'enfant La Med. Praticienne I97I-448-49.
46° LE COULANT P. et Coll. : Le syndrome de Lyell; une maladie iatrogène sèvère. Bordeaux Med. I97I-4-685.
47° LYELL A. : Toxic epidermal necrolysis; an eruption ressembling scalding of the skin Brit. J. of Derm. I959-68-335.
48° MATHE P. et Coll. : Syndrome de Lyell Journal de Med. de Bordeaux I965-8-I367.

49° MAUPETIT, MALEVILLE et MAS : Maladie de Lyell Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. I968-69-I09

50° MERKLEN F. et GALISTIN P. : Recherches virologiques dans un cas de nécrolyse ectodermique bulleuse Rev. de Path. I967-4-27.

5I° MOULARD J-C : Syndrome de Lyell Marseille Médical I97I-9-577.

52° NAIT El. : Les dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuse Thése Paris I970 N° 6.

53° PRIVAT Y. et Coll. : Nouveau cas de syndrome de Lyell mortel Bull. Soc. Med. d'Afrique Noire Dakar I968.

54° PUISSANT A. : Trois cas nouveaux de Toxidermies médicamenteuse La Rev. de Med. I970-28-I633.

55° PUISSANT A. : Nouveaux cas de toxidermies à l'acide nalidixique Bull. Soc. Fr. Derm. I969-76-84.

56° PUISSANT A. : Syndrome de Lyell, nécrose épidermique aigue Rev. Med. I969-9-303.

57° RIMBAUD P. et MEYNADIER J. : Le syndrome de Lyell Journal de Médecine Montpellier I969-4-I25.

58° RIVES H. : Allergie à la pénicilline, valeur du test de Shelley et des tests cutanés à l'antigène penicilloyl-polylysine. Bull. Soc. Fr. Derm. I965-72-94.

59° ROBAUT F. : Contribution à l'étude du syndrome de Lyell Thése Médecine Marseille I964.

60° ROBINEAU M. et Coll. : Syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson: à propos de 4 observations Lyon médical I97I-225-II3.

6I° ROOK A. : Toxic epidermal necrolysis (Lyell) Archives Belges de Derm. et Syph. I957-I3-39I.

62° ROUSSELOT R. et LABRAM C. : Le syndrome de Lyell, guerison par antibio-corticothérapie Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. I964-7I-672.

63° SAINT ANDRE P. : Syndrome deLyell Bull. Soc. Fr. Derm. I966-73-507.

64° SANKALE M. : Le syndrome de Lyell Bull. Soc. Med. Afr. Noire I968-3-504.

65° SARAUX H. : Atteintes oculaires au cours du syndrome de Lyell A propos de 3 cas apparus aprés la prise de Sulfamides Bull. Soc. Ophtal. Fr. I965-65,II,965.

66° SIMERAY A. : Syndrome de Lyell aprés pénicillinothérapie. Bull. Soc. Fr. Derm. I964-7I-606.

67° SIMERAY A.: Nouveaux cas de Syndrome de Lyell par sultiréne Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. I962-69-575.

68° SOLTERMANN W. : Toxic epidermal necrolysis Dermatologica I959

69° SUDRE Y. : Le syndrome de Lyell, à propos de 2 observations Journal de Med. de Poitiers I970-4-I75.

70° SUDRE Y. : Syndrome de Lyell et Syndrome de Stevens-Johnson à propos de 3 observations Ouest Médical I970-23-2094.

7I° TEMAINE P. : Erythème polymorphe géant Bull. Soc. Fr. Derm. I964-7I-87.

72° TEMINE P. : Syndrome de type Lyell, rôle de la phénolphtaléine Bull. Soc. Fr. Derm. I964-7I.

73° THOREL F. : éruption pemphigoïde rapidement mortelle. Intolérance médicamenteuse possible Bull. Soc. Derm. I96I-68-78.

74° THIVOLET J. : Toxidermie à l'acide nalidixique, à propos de 3 cas Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. I970-77-286.

75° UMDENSTOCK R. : Epidermolyse aigue de l'enfant, à propos de 4 cas Rev. Med. Limoges I97I-3-I5I.

76° VERDAGUER : Ectodermose pluri-orificielle, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et virus APC Journal de Med. Bordeaux I964-3-395.

77° VISSIAN L. : Syndrome de Lyell Bull. Soc. Fr. Derm.et Syph. I964-7I-73.